

# MASIVNÍ KRVÁCENÍ DO STEHNA U PACIENTA S NEUROFIBROMATÓZOU 1. TYPU

## MASSIVE INTRAMUSCULAR BLEEDING IN A NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENT

### kazuistika

Ondřej Živný<sup>1</sup>  
Antonín Krajina<sup>1</sup>  
Vendelín Chovanec<sup>1</sup>  
Michal Hůlek<sup>1</sup>  
Milan Vajda<sup>1</sup>  
Tomáš Kvasnička<sup>1</sup>  
Michal Leško<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiologická klinika FN,  
Hradec Králové

<sup>2</sup>Chirurgická klinika FN,  
Hradec Králové

Přijato: 4. 4. 2018.

#### Korespondenční adresa:

MUDr. Ondřej Živný  
Radiologická klinika FN  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: ondrej.zivny@fnhk.cz

Konflikt zájmů: žádný.

#### Hlavní stanovisko práce

Práce popisuje diagnostiku a léčbu krvácení u pacienta s neurofibromatózou 1. typu a diskutuje patogenезi krvácení, diagnostické možnosti a výhody endovaskulární terapie oproti chirurgickému přístupu.

### SOUHRN

**Živný O, Krajina A, Chovanec V, Hůlek M, Vajda M, Kvasnička T, Leško M. Masivní krvácení do stehna u pacienta s neurofibromatózou 1. typu**

Neurofibromatóza 1. typu je časté genetické onemocnění s dobře známými projevy jako vznik neurofibromů, pigmentových abnormalit, skeletálních deformit či stenóz renálních arterií a závažné renovaskulární hypertenze. Vaskulární postižení periferních tepen je relativně opomíjenou jednotkou, jejíž prevalence je zřejmě vyšší, než uvádí většina pramenů, a to zejména u postižených zemřelých mezi 20. a 29. rokem věku, a má tedy nejspíše významný vliv na délku života nemocných. Naše kazuistika popisuje diagnostiku a kombinovanou léčbu pacienta s krvácením z větve a. femoris profunda a s konkomitantním aneurysmatem ipsilaterální v. femoralis a poukazuje na aspekty chirurgického a endovaskulárního ošetření lézí. Postižení cév bývá často difúzní a vede k jejich nebyvalé křehkosti a potažmo obtížnosti chirurgického ošetření, zatímco endovaskulární ošetření nabízí šetrnou alternativu některých výkonů. Akutní krvácení u pacientů s NF1 by mělo být součástí diferenciální diagnostiky u nově vzniklých měkkotkáňových rezistencí a mělo by být následováno adekvátní diagnosticko-terapeutickou odpovědí.

#### Major statement

Paper describes a management of bleeding in a patient with neurofibromatosis 1, discusses pathogenesis and diagnostic modalities and highlights advantages of endovascular treatment in comparison with surgical approach.

### SUMMARY

**Živný O, Krajina A, Chovanec V, Hůlek M, Vajda M, Kvasnička T, Leško M. Massive intramuscular bleeding in a neurofibromatosis type 1 patient**

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is relatively common genetic disorder with well known characteristics, such as neurofibroma formation, pigmental cutaneous abnormalities, skeletal deformities, renal artery stenosis and consecutive severe renovascular hypertension. Vascular involvement of peripheral vessels in NF1 is relatively neglected nosological unit, though its prevalence seems significantly higher than expected. Its prevalence (versus general population) is 2.5 times higher in patients who expired between 20<sup>th</sup> and 29<sup>th</sup> year of life, thus leading us to hypothesis about its severe impact on life expectancy. Our case narrates a diagnostics and therapy of a young NF1 patient with acute bleeding from a branch of profunda femoris artery with concomitant aneurysm of ipsilateral femoral vein and highlights perks and risks of surgical and endovascular treatment. Vascular lesions are often diffuse and vessels tend to be exceptionally brittle, leading to difficulties during surgical treatment. Endovascular treatment offers sparing alternative to some procedures. Acute bleeding in NF1 patients should be part of differential diagnosis in newly recognized soft-tissue masses and

**Klíčová slova:** neurofibromatóza 1, endovaskulární, krvácení, periferní.

adequate diagnostic and therapeutical response should follow.

**Key words:** neurofibromatosis 1, endovascular, bleeding, peripheral.

## ÚVOD

Neurofibromatóza 1. typu (dále NF1) je relativně časté autosomálně dominantní onemocnění s incidencí 1 : 2500–3000 a spolu s dalšími jednotkami se řadí do skupiny geneticky navzájem nepřibuzných chorob nazývaných fakomatózy, charakterizovaných neurookulokutánním postižením (1). Dle různých studií ¼ až ⅓ pacientů s NF1 trpí kardiovaskulárním postižením, dle rozsáhlé retrospektivní analýzy z roku 2001 se vaskulopatie (cerebrovaskulární postižení a postižení malých a velkých tepen) vyskytují až u 14 % nemocných (2, 3).

## KAZUISTIKA

Muž, 31 let, byl přivezen rychlou záchrannou službou (dále RZS) pro bolesti a nově vzniklou rezistenci pravého stehna bez anamnézy úrazu. RZS bylo podáno 2000 ml fyziologického roztoku (dále FR) i.v., při přijetí na oddělení urgentní medicíny byl pacient opocný, ale tlakově stabilní, s tepovou frekvencí 60/min při krevním tlaku 100/60 mm Hg, se saturací O<sub>2</sub> 98%. Pacient v anamnéze udával artrodézu pravé kyčle pro NF1 a známé, konzervativně léčené aneurysma femorální žíly vpravo. Dle fyzikálního vyšetření byla na laterální straně pravého stehna hmatná tuhá bolestivá rezistence s lividním

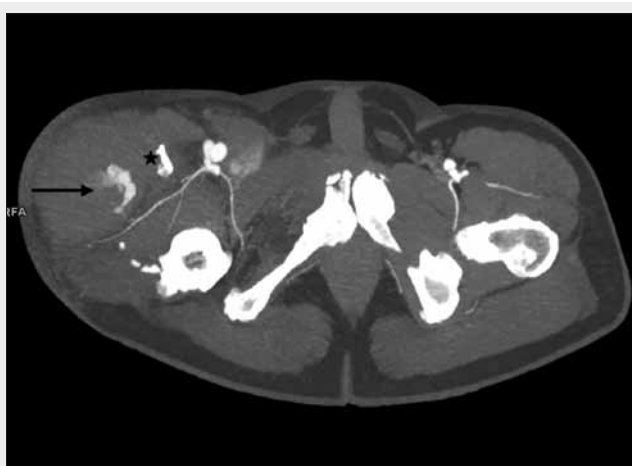
kožním krytem, tepenné pulzace byly na končetině hmatné do periferie. Pacientovi bylo podáno 1000 ml FR 1/1 i.v. a byly nakříženy 4 transfuzní jednotky (TU) erymasy. Krevní obraz při přijetí se 130 g hemoglobinu na litr a  $4,36 \times 10^{12}/l$  erytrocytů neukazoval zásadní odchylku od normy. Bylo provedeno akutní CT angiografické vyšetření (Siemens Somatom Definition AS+), které (mimo četné nálezy ve shodě s postižením při základním onemocněním) prokázalo arteriální extravazát z větve a. profunda femoris dx (dále AFP dx.) (obr. 1).

Ačkoliv diagnóza primárně ohrožující pacienta byla stanovena správně, na žádance chyběla informace o známé NF1 u pacienta, což vyvolalo značné diagnostické rozpaky a mohlo potenciálně vést k ovlivnění terapeutického postupu. Teprve doplnění diagnózy NF1 značně zúžilo širokou diferenciální diagnostiku ostatních CT nálezů.

Pacient byl indikován k urgentní angiografické embolizaci a následně operační revizi. Kvůli nedostupnosti hybridního sálu byl pacient převezen na angiointervenční jednotku, vzhledem k neklidu při nedostatečnosti analgosedace byl výkon proveden v celkové anestezii. Pro přístup k větvi AFP dx. byl zvolen retrográdní přístup z levého třísla. Přes Balkinův sheath (Cook, USA) DAV katétre (Cook, USA) byla provedena přehledná angiografie AFP dx. (obr. 2) na přístroji AlluraClarity Xper FD 20/20 (Philips Medical System, Best, Holland), poté přes RIM katétr (Cook, USA) selektivní angiografie a. profunda femoris dx. s průkazem amputované větve (obr. 3). Teprve po nasondování koaxiálně zavedeným mikrokatétre Progreat (Terumo, Tokio, Japan) a povolení zevní komprese stehna se podařilo prokázat i extravazaci jedné z větví AFP dx. (obr. 4). Poté byla provedena embolizace směsí Histoakryl (B-Braun, Barcelona, Spain) : Lipiodol (Guerbet, France) 1 : 3 (obr. 5). Kontrolní angiografie již bez extravazace, vpich v tříslu ošetřen 6 F Angiosealem (St. Jude Medical, Minnetonka, USA).

Po angiografickém výkonu a stabilizaci oběhového stavu byl pacient transportován na operační sál, kde byla provedena otevřená revize a evakuace hematomu o objemu cca 2000 ml. Při chirurgickém ošetření byly tkáně velice křehké a velmi obtížně ošetřitelné. Kontrola krevního obrazu po 4 hodinách, tj. po provedeném angiografickém i chirurgickém výkonu, již ukázala pokles hemoglobinu na 90 g/l a erytrocytů na  $3,0 \times 10^{12}/l$ .

Vzhledem k poklesu sanguinolentního odpadu z drenů byla drenáž odstraněna 3. pooperační den (dále POD), nicméně pro rozvoj retence byla rána 5. POD revidována a bylo evakuováno cca 150 ml koagul. Nově zavedená drenáž byla při nulových odpadech odstraněna 7. POD od prvního výkonu. Další pooperační průběh byl bez závažných komplikací a pacient byl po 12 dnech hospitalizace propuštěn do do-



▲ Obr. 1

Obr. 1. CT s i.v. kontrastem – axiální rekonstrukce vyšetření v arteriální fázi s patrným extravazátem (označen šipkou) a větvi AFP dx. Hvězdičkou je označena kalcifikace.

Fig. 1. Axial view of contrast enhanced CT in arterial phase shows extravasation (arrow) from a branch of deep femoral artery. Asterisk indicates nearby calcification.



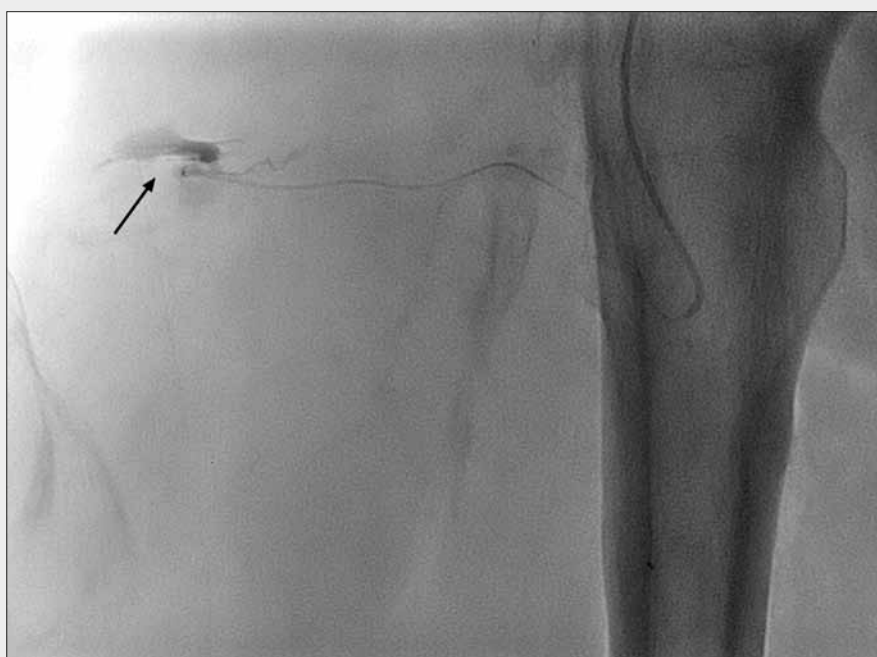
◀ Obr. 2

Obr. 2. **Přehledná angiografie** – šipkou je označen pahýl amputované větve AFP  
Fig. 2. **Angiography shows a stump (arrow) of deep femoral artery branch**



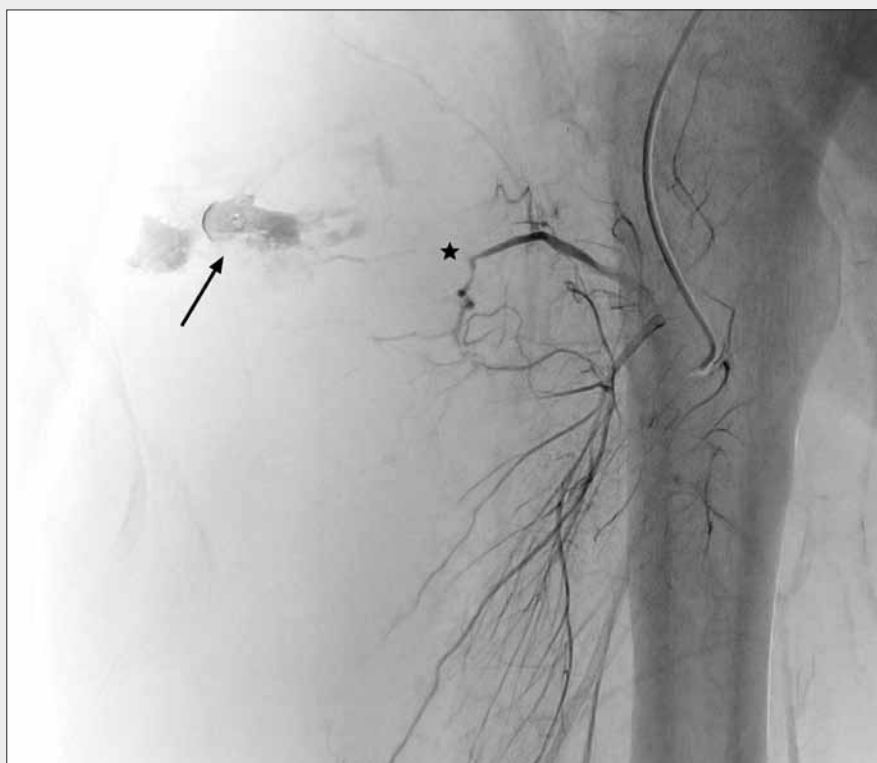
◀ Obr. 3

Obr. 3. **Selektivní nástřik větve AFP** – patrný pahýl větve (označen šipkou), oproti přehledné angiografii se větev nasýtila distálněji. Dále je patrná atrodéza dysplasticky změněné kyčle.  
Fig. 3. **In comparison with previous figure on selective angiography of deep femoral artery is contrast agent apparent more distally. Hip arthrodesis is visible.**



◀ Obr. 4

Obr. 4. **Průkaz extravazace** – po povolení zevní komprese je prokázán extravazát (označen šípkou)  
Fig. 4. **Contrast extravasation is proven (arrow)** after removal of external compression



◀ Obr. 5

Obr. 5. **Stav po aplikaci lepidla** – je patrný stín směsi histoakryl : lipiodol (označen šípkou), embolizovaná distální větev se již neplní  
Fig. 5. **Post-embolisation angiography shows a mixture of histoacryl:lipiodol (arrow) and occlusion of an intervened branch**

máci péče. Při kontrole po 29 dnech od dimise byl pacient již bez obtíží spojených s provedeným výkonem.

## DISKUSE

NF1, dříve též nazývána von Recklinghausenova choroba je onemocnění charakteristické vícečetným kožními skvrnami barvy bílé kávy, axilárními a inguinálními pigmentacemi, vícečetnými neurofibromy, Lischovými uzlíky a dysplazií dlouhých kostí (4). Příčinou onemocnění je mutace NF1 tumor-

-supresorového genu kódujícího protein neurofibromin, který působí jako negativní regulátor Ras protoonkogenu, který je klíčovým pro kontrolu buněčného růstu (5). Onemocnění zkracuje délku života průměrně o 15 let (3).

Klinická diagnóza NF1 je stanovena na základě kritérií ustanovených konsensem National institutes of health (USA) v roce 1987. Kritéria jsou uvedena v tabulce 1.

Skvrny café au lait bývají jedním z nejčastějších a prvních zachycených projevů nemoci. Lischovy uzlíky – klinicky němé hamartomy duhovky – se vyskytují téměř u všech dospělých s NF1. Mezi typické projevy patří skeletální abnor-



Tab. 1. **Klinická kritéria dle konsenzu National Institutes of Health (15)**  
 Table 1. **Clinical criteria according to National Institutes of Health consensus (15)**

1. šest a více skvrn café au lait (> 0,5 cm v největším průměru u prepupertálního dítěte nebo > 1,5 cm u postpubertálních jedinců)
2. axilární či inguinální pihy
3. dva nebo více neurofibromů jakéhokoliv typu nebo jeden či více plexiformních neurofibromů
4. dva či více Lischových nodulů
5. typická kostěná léze (dysplazie kosti klínové, dysplazie dlouhých kostí)
6. gliom tractus opticus
7. příbuzní 1. řádu s prokázanou neurofibromatózou 1. typu dle výše zmíněných kritérií

Dvě a více splněných kritérií je dostačujících pro diagnózu NF1.

mality jako skolióza, dysplazie dlouhých kostí a kosti klínové, osteopenie a vznik paklobů (zejména tibie) (4). Toto postižení často podmiňuje významné subjektivní obtíže a je mnohdy invalidizující. Dále mutace způsobuje rozvoj vícečetných benigních a maligních tumorů CNS a periferního nervového systému. Maligní onemocnění se u postižených vyskytuje 34× častěji než u běžné populace, typickou malignitou je gliom optického traktu (3). Neurofibromy jsou benigní tumory ze Schwannových buněk, rozlišujeme je morfologicky na kutánní, subkutánní a nodulární plexiformní, které postihují 1/3 až 1/2 pacientů a hrozí maligním zvratem (1).

Zhruba čtvrtina pacientů s NF1 má echokardiograficky průkazné kardiovaskulární postižení (2), studie založená na výběrovém vzorku populace uvádí, že polovinu kardiovaskulárních malformací u nemocných s NF1 tvoří stenóza pulmonální arterie (6). Dále se u nemocných vyskytují stenózy renálních a mozkových arterií, koarktace aorty, AV malformace, viscerální a periferní aneurysmata a další projevy vaskulopatie (7). Stenóza renálních tepen spolu s feochromocytomem často podmiňuje závažnou hypertenzi (8). Postižení velkých cév je často charakterizováno proliferací Schwannových buněk a zvýšenou aktivitou myeloidních buněk, která ústí ve vznik aneurysmat či AV malformací. Předpokládá se vliv makrofágů na degradaci lamina elastica a potažmo vznik aneurysmat, nicméně tento patogenetický mechanismus nebyl zcela potvrzen. U malých tepen je mnohdy i difúzní postižení mezodermální či fibromuskulární dysplazií, které podmiňuje typicky okluzivní postižení (9–11). U nemocných NF1 je arteriální hypertenze 1,1× a cerebrovaskulární onemocnění 1,2× častější oproti běžné populaci.

Onemocnění tepen a tepének je průměrně 1,25× méně časté, nicméně v populaci pacientů zemřelých mezi 20. až 29. rokem se vyskytuje 2,5× častěji, výskyt oproti běžné populaci je častější taktéž v intervalech dožití 30–39 i 40–49 let, lze tedy usuzovat na jejich významný vliv na délku života. Podobný vzorec se zvýšenou prevalencí zejména v dětském a adolescentním věku lze sledovat i u cerebrovaskulárního postižení. Hypertenze, která je u pacientů s NF1 často podmíněna renovaskulární chorobou (8), vykazuje 3,3× vyšší prevalenci v intervalu dožití 20–29 let.

Na patogenезi vaskulárního postižení při NF1 se podílí několik mechanismů. Jedním z nich je proliferace Schwan-

nových buněk, které vykazují angiogenní potenciál na podkladě řady polypeptidů významně exprimovaných v každém neurofibromu. Nicméně pokus na zvířecím modelu prokázal, že neurofibromin 1, který je výrazně přirozeně exprimován v endotelu, je zároveň přímým regulátorem proliferace buněk hladké svaloviny cév a jeho snížená exprese přímo zvyšuje jejich proliferaci i migraci. Tkáňově specifická inaktivace genu pro neurofibromin 1 v endoteliálních buňkách byla postačující pro vznik srdečních vad na zvířecím modelu.

Další pokus na modelu aneurysmatu abdominální aorty indukovaném angiotenzinem II prokázal 3× vyšší výskyt aneurysmat abdominální aorty u myši s heterozygotní inaktivací genu pro neurofibromin 1 (dále Nf1±) oproti kontrolní skupině. Naproti tomu bez substituce angiotenzinu II byl výskyt aneurysmat u Nf1± myši srovnatelný s kontrolní skupinou. Zároveň Nf1± myši profitovaly z podávání simvastatinu (5, 10, 11).

Dostupná literatura typicky popisuje krvácení z aneurysmatu či pseudoaneurysmatu, nikoliv spontánní krvácení z oblasti radiograficky nezměněné tepny. Jsou dostupné kazuistiky úspěšné chirurgické i angiointervenční léčby (12–14).

Příkladem chirurgické léčby relativně rozsáhlejšího postižení, se všemi riziky chirurgického přístupu, popisuje kazuistika 38leté ženy postižené NF1. K terapii tří sakulárních aneurysmat femoropopliteálního řečiště bylo přistoupeno chirurgicky a vedlo k peroperačním krevním ztrátám 2000 ml (13). Jiný případ popisuje endovaskulární léčbu ruptury aneurysmatu stentgraftem u 44leté nemocné, která vyhledala lékařskou pomoc pro „pocit prasknutí“ v oblasti krku – urgentně provedená angiografie cestou brachiální arterie odhalila krvácející aneurysma a. subclavia a v tomto případě byla tedy angiografie nejen metodou diagnostickou, ale i terapeutickou (14).

Při chirurgickém ošetření krvácivých příhod při NF1, stejně jako v námi popisovaném případě, jsou cévy velmi často popisovány jako obzvláště křehké, a to i mimo úsek postižení neurofibromem (13), což může být na podkladě popisovaného histopatologického nálezu difúzní mezodermální dysplazie. Chirurgické výkony jsou doprovázeny vysokým peroperačním rizikem a náročnější operační výkon charakteru rekonstrukce aneurysmaticky postižené tepny se obecně nedoporučuje, a je-li to možné, je preferována chirurgická či endovaskulární okluze (9, 10, 12).

## ZÁVĚR

Kazuistika poukazuje na nutnost zařadit u pacientů s NF1 do diferenciální diagnostiky nově vzniklých rezistencí měkkých tkání i akutní krvácení. Primární diagnostickou metodou by měla být CT angiografie, při léčbě je doporučováno spíše endovaskulární řešení s ohledem na obtížnost chirurgického ošetření. Otevřená zůstává otázka screeningu populace pro možné vaskulární postižení, neboť krvácení často postihuje oblast, která se na dřívějších zobrazovacích vyšetřeních jeví jako nepostižená.

## LITERATURA

1. **Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics* 2007; 44(2): 81–88.
2. **Tedesco MA, di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, et al.** The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *American Heart Journal* 2002; 143(5): 883–888.
3. **Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM.** Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68: 1110–1118.
4. **Friedman JM.** Neurofibromatosis 1. *GeneReviews® – NCBI Bookshelf*. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
5. **Gitler AD, Zhu Y, Ismat FA, Lu MM, Yamauchi Y, Parada LE, Epstein JA.** Nf1 has an essential role in endothelial cells. *Nature Genetics* 2003; 33: 75–79.
6. **Lin AE, Birch PH, Korf BR, et al.** Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 95(2): 108–117.
7. **Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, et al.** Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *Journal of Vascular Surgery* 2007; 46: 475–84.
8. **Schürch W, Messerli FH, Genest J, et al.** Arterial hypertension and neurofibromatosis: renal artery stenosis and coarctation of abdominal aorta. *Canadian Medical Association Journal* 1975; 113(9): 879–885.
9. **Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al.** Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF-1 Cardiovascular Task Force. *Genetics in Medicine* 2002; 4: 105–111.
10. **Li F, Munchhof AM, et al.** Neurofibromin is a novel regulator of RAS-induced signals in primary vascular smooth muscle cells. *Human Molecular Genetics* 2003; 15(11): 1921–1930.
11. **Li F, Downing BD, Smiley LC, et al.** Neurofibromin-deficient myeloid cells are critical mediators of aneurysm formation in vivo. *Circulation* 2014; 129(11): 1213–1224.
12. **Chovanec V, Lojík M, Koblížek V, et al.** Endovascular treatment of spontaneous hemothorax in patient with neurofibromatosis type I. *Rozhledy v chirurgii* 2009; 88(11) 615–619.
13. **Gutarra F, Asensio JR, Miceli M, Mareso E.** Ruptured femoropopliteal artery aneurysms in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Journal of Vascular Surgery* 2007; 46(4): 808–811.
14. **Santin BJ, Guy GE, Bourekas EC, Go MR.** Endovascular therapy for subclavian artery rupture in von Recklinghausen disease. *Vascular and Endovascular Surgery* 2010; 44: 714–717.
15. Neurofibromatosis. The National Institutes of Health Consensus Statement Online 1987: 1–19. Dostupné z: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm>